

Nierschade bij lithiumgebruik: stoppen of doorgaan?

Alexandra J.M. Beunders, Manon H.J. Hillegers, Eline J. Regeer, Marc G. Vervloet, Carlo A.J.M. Gaillard en Annemieke Dols

Samenvatting

Lithium is de effectiefste onderhoudsbehandeling voor patiënten met een bipolaire stoornis.

Belangrijke renale bijwerkingen van chronisch lithiumgebruik zijn nefrogene diabetes insipidus (prevalentie: circa 20%) en chronische nierinsufficiëntie (prevalentie: circa 10-20% na 5-9 jaar gebruik).

Chronisch lithiumgebruik is gerelateerd aan langzaam progressieve nierinsufficiëntie, die zelden leidt tot terminaal nierfalen (prevalentie: 0,5-1,5%).

Het is op dit moment niet goed te voorspellen welke patiënten vatbaar zijn voor de renale bijwerkingen van lithium. De belangrijkste risicofactoren voor deze bijwerkingen zijn leeftijd, duur van het lithiumgebruik en chronische blootstelling aan hoogtherapeutische lithiumspiegels.

Voor de meeste patiënten met chronische nierinsufficiëntie is het onduidelijk of het staken van lithium voordelen oplevert.

Op basis van gedeelde besluitvorming kan voortzetting van de lithiumbehandeling, ondanks renale complicaties, een keuze zijn.

Vervolgonderzoek kan zich richten op mogelijke determinanten van een goede lithiumrespons, mogelijke voorspellers van renale bijwerkingen van lithiumgebruik en het effect van medicamenteuze interventies op renale bijwerkingen.

Casus

Een 35-jarige vrouw is op haar 16e gediagnosticeerd met een bipolaire stemmingsstoornis type I. Zij heeft meerdere ernstige manisch-psychotische episoden met gedwongen opnamen doorgemaakt. Op haar 20e is zij begonnen met een onderhoudsbehandeling met lithium, waar zij goed op reageerde; sindsdien heeft zij geen depressies of manieën meer gehad. Gedurende de afgelopen 15 jaar waarin zij lithium gebruikte is haar nierfunctie echter gestaag achteruitgegaan: de kreatinineconcentratie steeg van 70 naar 100 $\mu\text{mol/l}$ en de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) daalde tot 55 ml/min per 1,73 m² (zie uitleg). Wat is het beleid omtrent het lithiumgebruik bij deze patiënte? En wat zijn hierbij belangrijke afwegingen? Lithium is de medicamenteuze behandeling van eerste keuze voor patiënten met een bipolaire stoornis. Lithium is niet alleen de effectiefste onderhoudsbehandeling ter preventie van depressieve, manische of hypomanische episoden, maar wordt ook gebruikt bij de behandeling van een acute manie of bipolaire depressie, waarbij het vaak gecombineerd wordt met andere middelen.¹ Bovendien heeft lithium een onafhankelijk effect op het voorkómen van suïcides.¹ Daarnaast wordt lithiumadditie voorgeschreven aan patiënten met een unipolaire depressie die onvoldoende reageert op antidepressiva.² Op deze manieren kan lithium de kwaliteit van leven van de patiënt en diens naasten verbeteren.³

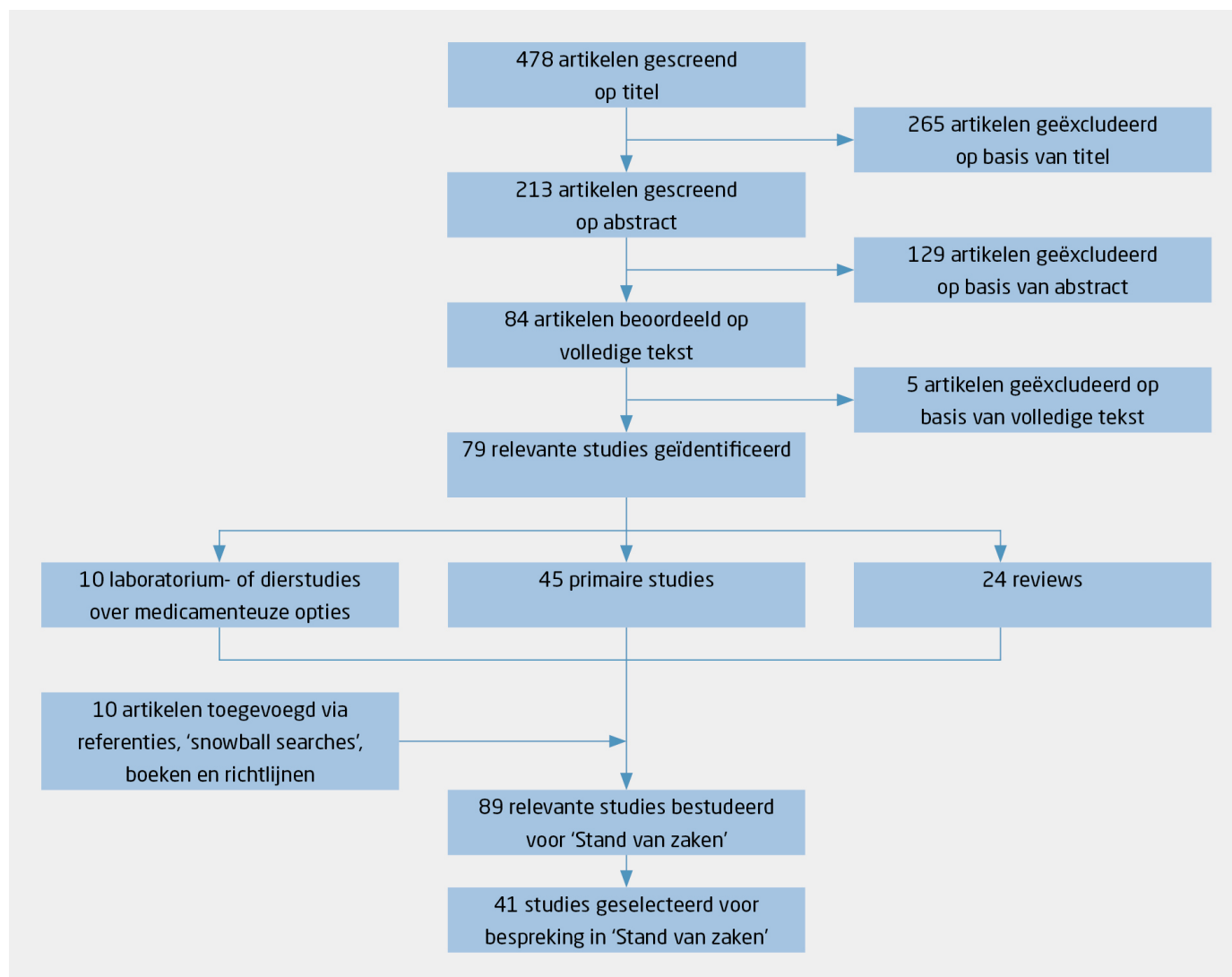
Ondanks de bewezen superieure effectiviteit van lithium bestaat er terughoudendheid in het voorschrijven van dit medicijn vanwege de mogelijke bijwerkingen.⁴ Lithium is potentieel toxisch bij bloedspiegels > 1,2 mmol/l en mogelijk fataal bij spiegels $\geq 2,0$ mmol/l (acute toxiciteit). Daarnaast kan langdurig gebruik van lithium schadelijke effecten hebben op meerdere orgaansystemen (chronische toxiciteit), waaronder de schildklier, bijschildklieren en nieren.⁵

Met name de renale bijwerkingen op de lange termijn roepen vragen op over het juiste beleid bij een onderhoudsbehandeling met lithium, zeker als er al nierschade bestaat. Sinds het verschijnen van een meta-analyse in 2012,⁵ en de nefrologische richtlijn in 2013,⁶ zijn meerdere epidemiologische studies verschenen over dit onderwerp.

In dit artikel geven wij een overzicht van de huidige kennis van renale bijwerkingen van chronisch lithiumgebruik en doen wij aanbevelingen voor de klinische praktijk en voor vervolgonderzoek.

Zoekstrategie

Wij verrichtten een systematisch literatuuronderzoek in PubMed naar artikelen met de kernwoorden 'lithium' en 'kidney' die gepubliceerd waren na 1 januari 2010. Dit resulteerde in 478 artikelen, waarvan 79 relevant bleken (figuur 1). Daarnaast voerden we 'snowball searches' uit in PubMed en Google Scholar en raadpleegden we UpToDate en twee boeken. Vanwege de beperkte ruimte bespreken wij hier een selectie van de literatuur. Op basis van alle evidentie heeft ons Consortium Nefropsychiatrie aanbevelingen opgesteld.



FIGUUR

Stroomschema van zoekstrategie in PubMed

Artikelen over studies naar renale bijwerkingen van chronisch lithiumgebruik en behandeling hiervan

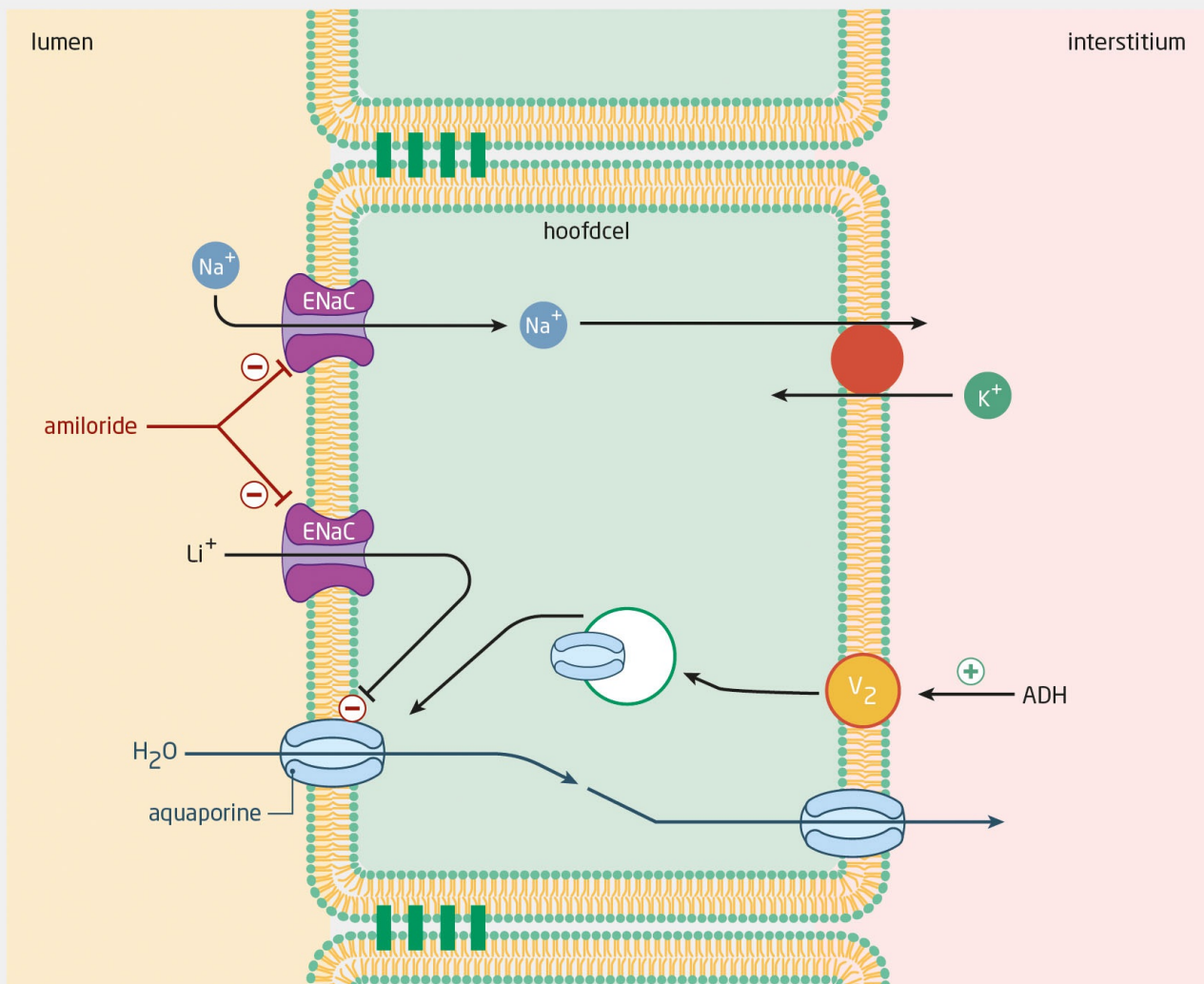
Lithium en de nieren

De eliminatie van lithium vindt voornamelijk plaats via de nieren. Lithium heeft een smalle therapeutische breedte (0,4-1,0 mmol/l).⁷ De lithiumspiegel in het bloed is afhankelijk van de dosis, de lithiumklaring en het distributievolume en wordt beïnvloed door de nierfunctie, het lichaamsgewicht en de leeftijd.⁶

Van nature vermindert de nierfunctie bij het ouder worden. Lithium moet daarom bij oudere patiënten (> 65 jaar) lager en bij jongere (< 25 jaar) hoger gedoseerd worden om dezelfde plasmaspiegel te bereiken.⁸ Bij hypertensie en hartfalen is een lagere dosis lithium noodzakelijk voor de gewenste spiegel, terwijl bij obesitas doorgaans juist een hogere dosis nodig is. Ook kan bepaalde comedicaatie de spiegel beïnvloeden, zoals diuretica, NSAID's en antihypertensiva.⁶

Renale bijwerkingen**Nefrogene diabetes insipidus**

Lithium accumuleert in de hoofdcellen van de verzamelbuis van het nefron, waardoor de gevoeligheid voor antidiuretisch hormoon (ADH) afneemt en de terugresorptie van water vermindert (figuur 2).⁹ Hierdoor neemt het maximaal concentrerende vermogen van de nier gemiddeld met 15% af.⁵ Bij verdere achteruitgang van het concentrerende vermogen veroorzaakt dit polyurie, dorst en polydipsie. Polyurie kan worden aangetoond met een verzameling van 24-uursurine (> 3 l/24 h) of door de osmolaliteit van serum te vergelijken met die van ochtendurine (zie uitleg).



FIGUUR 2
Aangrijpingspunt van lithium en werking van amiloride

Schematische weergave van hoofdcel in verzamelbuis van nefron, met natrium-, kalium- en watertransport

Lithium (Li⁺), in plaats van natrium (Na⁺), passeert via het epitheliale natriumkanal (ENaC) het apicale membraan van de hoofdcellen in de verzamelbuis van het nefron. Lithium accumuleert in de cel, omdat dit ion niet actief de cel uit kan worden getransporteerd via de natrium-kaliumpomp. De lithiumstapeling zorgt voor inhibitie van enzym GSK-3 β , dat normaliter het water- en natriumtransport reguleert. Hierdoor wordt de cel gedeeltelijk ongevoelig voor de effecten van aldosteron en ADH en vermindert de terugresorptie van water. Hierdoor neemt het maximaal concentrerende vermogen van de nier af en kan nefrogene diabetes insipidus ontstaan. Amiloride blokkeert ENaC, waardoor de opname en accumulatie van lithium worden geremd.⁹ V₂ = vasopressinereceptor 2.

Uiteindelijk kan het beeld van nefrogene diabetes insipidus optreden, dat kan worden gediagnosticeerd met een dorstproef of DDAVP-test (zie uitleg). Deze onderzoeken zijn echter niet bij iedere patiënt nodig. Bovendien is een volledige dorstproef in onervaren handen niet zonder risico.⁶ Alternatieve oorzaken van dorst en polyurie, zoals centrale diabetes insipidus, diabetes mellitus, psychogene polydipsie en een droge mond als anticholinerge bijwerking van lithium, moeten worden uitgesloten.¹⁰ Nefrogene diabetes insipidus is de meest voorkomende bijwerking van lithiumgebruik. In een studie onder 1105 niet-geselecteerde lithiumgebruikers werd, met een dorstproef, bij 54% een verminderd concentrerend vermogen vastgesteld; bij 19% van hen was sprake van polyurie.¹¹ Risicofactoren voor nefrogene diabetes insipidus zijn leeftijd, duur van het lithiumgebruik en hoogtherapeutische lithiumspiegels.¹² De bijwerking kan vanaf enkele weken na aanvang van behandeling met lithium optreden en is geheel of gedeeltelijk reversibel als lithium gestopt wordt. Mogelijk houdt de reversibiliteit verband met de duur van het lithiumgebruik en de mate van tubulo-interstitiële fibrose op het moment van stoppen.¹³

Hoewel poly- en nycturie hinderlijk kunnen zijn, zijn deze klachten niet gevaarlijk zolang de patiënt een adequate dorstprikkel heeft

en voldoende waterinname gegarandeerd is. Vroeger werd gedacht dat lithium-geïnduceerde diabetes insipidus een voorbode was van progressieve nierinsufficiëntie, maar het optreden van deze bijwerking blijkt slechts een zwakke voorspeller te zijn.¹³ Bij toegenomen vochtverlies (braken, diarree, IC-opname) daarentegen bestaat een verhoogd risico op dehydratie en hypernatriëmie en is monitoring van de plasmanatriumwaarde en de vochtbalans onontbeerlijk.⁶ Daarnaast moet in dergelijke omstandigheden regelmatig de lithiumspiegel worden bepaald vanwege het risico op een acute lithiumintoxicatie.

Conservatieve interventies voor nefrogene diabetes insipidus, zoals een eenmaaldaagse dosering, het streven naar een zo laag mogelijke therapeutische lithiumspiegel en een eiwit- en zoutbeperking, hebben mogelijk effect.^{6,14} Een enkele patiënt kan medicamenteus worden behandeld.⁶ Theoretisch is amiloride, een kaliumsparend diureticum, dan het middel van eerste keuze omdat dit preventief de opname van lithium in de hoofdcellen van de verzamelbuis remt (zie figuur 2).⁹ Dit is echter slechts in enkele studies onderzocht: in één recente studie bij ratten,¹⁵ en in één gerandomiseerde placebogecontroleerde studie bij patiënten.¹⁶ Een alternatief is een thiazidediureticum. Hierdoor vermindert het urinevolume vaak sterk, al wordt lithiumstapeling niet tegengegaan. Bij aanvang van de behandeling met een thiazidediureticum moet de lithiumdosering profylactisch met 30-50% worden verlaagd, en na 1 week moeten de calcium- en kaliumwaarde, de nierfunctie en de lithiumspiegel worden gecontroleerd.⁶

Chronische nierinsufficiëntie

Sinds enkele decennia wordt gedebatteerd over een mogelijk verband tussen lithiumgebruik en chronische nierinsufficiëntie.¹⁷ Twee meta-analyses, gepubliceerd in respectievelijk 2012 en 2010, toonden aan dat de nierfunctie van lithiumgebruikers slechter is dan die van controlepersonen.^{5,18} Beide studies konden echter geen uitspraken doen over de klinische significantie hiervan vanwege de heterogeniteit en de matige kwaliteit van de geïnccludeerde studies. Bovendien waren de beschreven studies klein en gedateerd.

Sinds 2010 hebben meer dan 20 grote epidemiologische studies consequent aangetoond dat langdurig lithiumgebruik gerelateerd is aan chronische nierinsufficiëntie (voor een overzicht, zie Azab et al.,¹³ en Tondo et al.¹⁹). Zo is het risico hierop 2,7 keer zo hoog voor patiënten met een bipolaire stoornis die lithium gebruiken als voor patiënten zonder lithium.²⁰ De prevalentie van nierinsufficiëntie (CKD-stadium $\geq 3a$; zie uitleg) wordt geschat op 10-20% na 5-9 jaar lithiumgebruik, maar kan oplopen tot 50% na meer dan 25 jaar.²¹ Toch gaat de nierfunctie van de meeste lithiumgebruikers klinisch niet achteruit.¹³

Lithium kan chronische tubulo-interstitiële nefritis veroorzaken, na 10-20 jaar lithiumgebruik.^{6,9} Typische histologische bevindingen zijn interstitiële fibrose, tubulaire dilatatie en atrofie en in mindere mate glomerulosclerose.²² Ook kan microcystevorming optreden in de distale tubuli en verzamelbuizen, wat zowel histologisch als met radiologisch onderzoek (echo, CT, MRI) kan worden aangetoond.²³ Deze pathofysiologische veranderingen leiden tot chronische nierinsufficiëntie, die meestal asymptomatisch is. Proteïnurie ontbreekt meestal of is gering van aard, en de bloeddruk en het urinesediment zijn niet-afwijkend.⁹ Ook is het optreden van het nefrotisch syndroom beschreven, maar dit komt zelden voor.⁶

Lithium-geïnduceerde nierschade is meestal langzaam progressief ('creeping creatinine'). Bij jarenlang lithiumgebruik neemt de eGFR elk jaar met 0,92% af, vergeleken met een vermindering met 0,64% door leeftijd alleen.¹⁹ Deze afname begint 6-10 jaar na aanvang van lithiumtherapie en het duurt gemiddeld 30 jaar voordat de eGFR onder de 60 ml/min per 1,73 m² zakt.¹⁹

Een ongewone complicatie van lithiumgebruik is terminaal nierfalen (zie uitleg). De prevalentie hiervan wordt geschat op 0,5-1,5% bij lithiumgebruik van meer dan 15 jaar.²⁴ In een retrospectieve studie waarin 630 lithiumgebruikers werden geëvalueerd in de periode 1981-2010, had 0,9% van de mannen en 0,3% van de vrouwen een eGFR < 15 ml/min per 1,73 m² nadat ze gedurende 10 jaar of meer lithium hadden gebruikt.²⁵ Hierbij was het echter niet duidelijk of lithium de enige oorzaak was van het nierfalen. Een recente nationale studie onder 1,5 miljoen Denen toonde wel een verband aan tussen lithiumgebruik en nierinsufficiëntie, maar niet met eindstadiumnierfalen.²⁶

De belangrijkste risicofactoren voor chronische nierinsufficiëntie zijn leeftijd en duur van het lithiumgebruik.^{13,24} Comorbiditeit, zoals hypertensie en diabetes mellitus, speelt ook een rol, evenals comedicaatie.²⁶ Negatieve invloed komt mogelijk ook van een dosering van meerdere keren per dag,¹⁴ en individuele genetische vatbaarheid.²⁷ Daarnaast is het effect van lithium op de nierfunctie mogelijk dosisafhankelijk. Meerdere studies hebben een verband tussen de hoogte van de lithiumspiegel en nierschade aangetoond.^{19,28} Een grote cohortstudie liet zelfs zien dat een enkele overschrijding van de lithiumspiegel > 1,0 mmol/l gepaard gaat met een significante daling van de eGFR 3 maanden later.²⁸ Het is nog niet duidelijk of de nierfunctie hierna kan herstellen. Er is op dit moment geen behandeling voor lithium-geïnduceerde nierinsufficiëntie. Bij ratten die door lithiumgebruik interstitiële fibrose hadden ontwikkeld, kon additie van amiloride aan de voortgezette lithiumtoediening wel de progressie van fibrosing remmen, maar de nierfunctie verbeterde hierdoor niet.²⁹ Voor preventieve behandeling met amiloride is op dit moment, door het ontbreken van resultaten uit klinisch onderzoek, geen plaats.

Het is onduidelijk of er voordelen zijn van het staken van lithium bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Enkele studies

toonden aan dat de eGFR verder blijft dalen ondanks het stoppen met lithium,^{21,30} terwijl een andere studie liet zien dat stoppen verdere eGFR-daling mogelijk wél voorkomt.³¹ Als de eGFR onder een bepaalde grens zakt (25-40 ml/min per 1,73 m²), zou de nierinsufficiëntie irreversibel zijn.³²

Zweedse onderzoekers hebben een mathematisch model gecreëerd waarin ze berekenden of het zinvol was met lithium te stoppen bij patiënten die 20 jaar lithium hadden gebruikt.³³ Als uitkomst bekeken ze het suïciderisico, het risico op een instabiele bipolaire stoornis en het risico op nierfalen na 30 jaar lithiumgebruik. Voor de meeste patiënten leverde het meer voordelen op lithium te continueren dan te stoppen.³³ Een recente cohortstudie liet zelfs zien dat als lithium gecontinueerd wordt nadat chronische nierinsufficiëntie is vastgesteld, het risico op nierfalen niet toeneemt.³⁴ Als patiënten overgaan op een anti-epilepticum, verandert dit het risico op nierfalen niet.

Implicaties

Klinische praktijk

Uit de beschikbare evidentie blijkt dat de prevalentie van een ernstige lithium-geïnduceerde nierfunctiestoornis zeldzaam is (tabel 1). Toch is het van belang nierschade zo veel mogelijk te voorkomen en te monitoren en de patiënt bijtijds te verwijzen naar de nefroloog.

renale bijwerking	prevalentie	optreden na start lithium	reactie op stoppen met lithium
nefrogen diabetes insipidus	circa 20%	enkele weken na start	aanvankelijk (gedeeltelijk) reversibel, kan mogelijk later irreversibel worden
chronische nierinsufficiëntie (CKD-stadium 1-3)	circa 10-20% na 5-9 jaar gebruik, maar kan oplopen tot 50% na meer dan 25 jaar gebruik	na meerdere jaren gebruik	niet bekend; mogelijk reversibel tot een bepaalde grens, daarna irreversibel
terminale nierinsufficiëntie (CKD-stadium 5)	circa 0,5-1,5%	na 10-20 jaar	irreversibel
nefrotisch syndroom	zeer zeldzaam (patiëntbeschrijvingen)	meestal in eerste jaar van gebruik	reversibel

CKD = 'chronic kidney disease'.
 * Aangepast van Gupta et al.³⁵

TABEL 1
Nierschade na langdurig lithiumgebruik

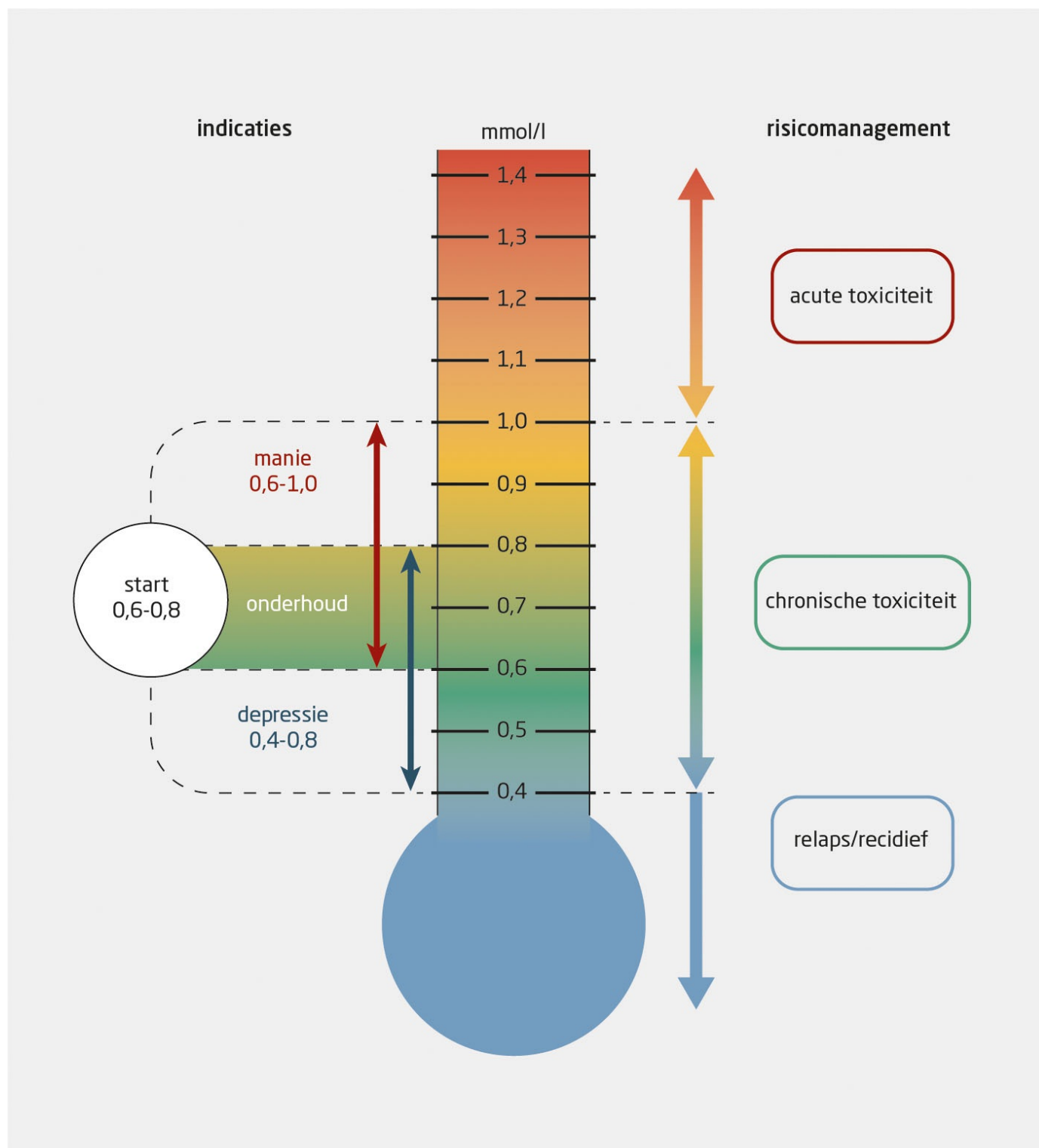
Overzicht van mogelijke renale bijwerkingen*

In tabel 2 staan aanbevelingen op basis van de beschikbare literatuur. Een belangrijk advies is te streven naar een zo laag mogelijke therapeutische lithiumspiegel als onderhoudsbehandeling (0,6-0,8 mmol/l, bij ouderen 0,4-0,8 mmol/l), omdat het negatieve effect van lithium op de nieren mogelijk spiegelafhankelijk is. De 'Lithiumeter' is hierbij een handig hulpmiddel (figuur 3).⁷

algemeen – geef voorlichting over mogelijke renale bijwerkingen van langdurig lithiumgebruik, in elk geval over nefrogene diabetes insipidus en chronische nierinsufficiëntie (zie tabel 1) – geef waarschuwingen over factoren die lithiumspiegel kunnen beïnvloeden: › interacterende medicatie (o.a. diuretica, antihypertensiva, NSAID's, bepaalde antibiotica) › risicovolle situaties (toegenomen vochtverlies, onvoldoende vochtinname, zoals bij overmatig zweten, braken, diarree, postoperatief) – voorkom episoden van acute toxiciteit (lithiumspiegel > 1,0 mmol/l): › streef naar zo laag mogelijke therapeutische lithiumspiegel als onderhoudsbehandeling (0,6-0,8 mmol/l, bij ouderen 0,4-0,8 mmol/l) › verricht frequente controles van lithiumspiegel en nierfunctie (elke 3-6 maanden); controleer vaker bij ouderen, somatische comorbiditeit, verandering van somatisch en/of psychisch beeld, aanwijzingen voor therapieontrouw › pas bij start van interacterend medicatie lithiumdosis van tevoren met 30-50% aan › schrijf bij voorkeur lithium eenmaal daags 's avonds voor › na elke dosisaanpassing moet lithiumspiegel na 5-7 dagen worden gecontroleerd – monitor symptomen en nierfunctie: › vraag regelmatig naar symptomen van diabetes insipidus: polydipsie, nycturie, polyurie › maak overzicht van beloop van nierfunctie (kreatininewaarde en eGFR) bij iedere patiënt die lithium gebruikt; vermeld hierbij ook lithiumdosis en -spiegel per meting – bij stoppen met lithium: › stop nooit in één keer met lithium, tenzij er sprake is van acute intoxicatie › introduceer eerst nieuwe stemmingsstabilisator en titreer tot effectieve dosis › bouw vervolgens lithium af over periode van minimaal 4-8 weken, maar liever over 3-6 maanden › monitor psychische conditie nauwgezet, overweeg herstart bij instabiele psychische situatie	nefrogene diabetes insipidus – verricht op indicatie (bij polydipsie, nycturie, polyurie) screenende diagnostiek: › verzamel 24-uursurine of vergelijk osmolaliteit in serum en ochtendurine › overweeg alternatieve oorzaken van dorst en polyurie (o.a. centrale diabetes insipidus, diabetes mellitus, psychogene polydipsie, drage mond als anticholinerge bijwerking van lithium) – verwijz naar nefroloog bij vermoeden van nefrogene diabetes insipidus én hinderlijke klachten – bij bestaande nefrogene diabetes insipidus en lithiumgebruik: › licht patiënt voor over risico op hypernatremie en acute lithiuintoxicatie in risicovolle situaties met verhoogd vrij waterverlies en onvermogen voldoende te drinken › maak waarschuwing aan in elektronisch patiëntendossier › verricht frequentere controles van lithiumspiegel en nierfunctie bij risicovolle situaties (zie hierboven) › behandeling (bijvoorbeeld met omiloride of thiazidediureticum) moet gebaseerd worden op subjectieve klachten (bijvoorbeeld hinderlijke nycturie) chronische nierinsufficiëntie – bij bestaande chronische nierinsufficiëntie en lithiumgebruik: › verwijz naar nefroloog voor uitsluiten van alternatieve oorzaken van nierinsufficiëntie › overweeg 'watchful waiting': monitor snelheid nierfunctiedaling, voorkom acute intoxicaties › streef naar zo laag mogelijke therapeutische lithiumspiegel als onderhoudsbehandeling (0,6-0,8 mmol/l, bij ouderen 0,4-0,8 mmol/l) › behandel overige risicofactoren voor nierschade (roken, hypertensie, diabetes, leefstijl) › monitor en behandel eventuele (lithium-geïnduceerde) hypothyroïdie › voorkom (cardiovasculaire) complicaties van chronische nierschade volgens multidisciplinaire richtlijn 'Chronische nierschade'⁶⁶ – bij jaarlijkse eGFR-daling > 5 ml/min per 1,73 m² of als eGFR 40 ml/min per 1,73 m² nadert: › verwijz naar psychiater voor (her)beoordeling van indicatie en voorafgaande lithiumrespons › maak gepersonaliseerde kosten-batenanalyse op basis van gedeelde besluitvorming met nefroloog, psychiater, patiënt, eventueel huisarts en naastbetrokkenen › neem alle voor- en nadelen en andere belangrijke factoren mee in besluitvorming (zie tabel 3) eGFR = geschatte glomerulaire filtratiesnelheid.
---	---

TABEL 2
Aanbevelingen bij renale bijwerkingen van langdurig lithiumgebruik

Daarnaast is het essentieel om de nierfunctie en de lithiumspiegel minstens elke 3-6 maanden te controleren, of vaker bij verandering van het somatische of psychische beeld of bij aanwijzingen voor therapieontrouw. Deze frequente controles zijn noodzakelijk om het risico op acute toxiciteit – en dus op een eGFR-daling – te verkleinen. Bovendien kan met frequente controle de snelheid van de nierfunctiedaling worden gemonitord en kan worden voorkomen dat de lithiumspiegel onder de therapeutische ondergrens van 0,4 mmol/l zakt.



FIGUUR 3
Lithiummeter 2.0

Visueel hulpmiddel voor klinische besluitvoering bij lithiumgebruik

Links de benodigde lithiumspiegels voor verschillende indicaties (start behandeling, acute manie, onderhoudsbehandeling en bipolaire depressie), rechts de potentiële geassocieerde risico's van lithiumgebruik.⁷

Stoppen of doorgaan bij nierschade?

De huidige richtlijn 'Bipolaire stoornissen' beveelt aan lithium te staken als de eGFR 40 ml/min per 1,73 m² nadert,¹ of als er sprake is van een snel progressieve daling van de nierfunctie (jaarlijks verlies: > 5 ml/min per 1,73 m²).¹ Uit bovenstaande bespreking van de literatuur blijkt echter dat het niet zeker is of het staken van lithium verdere progressie van de nierschade kan voorkomen.

Daarentegen is het wél zeker dat het stoppen met lithium gerelateerd is aan een hoog risico op een nieuwe stemmingsepisode,³⁷ of op suïcide.³⁸ Bovendien hebben alternatieve stemmingsstabilisatoren, zoals valproïnezuur, quetiapine, olanzapine en lamotrigine,¹

mogelijk minder nefrotoxische, maar wel andere duidelijke bijwerkingen, bijvoorbeeld het optreden van een metabool syndroom bij gebruik van antipsychotica.³⁹ Bij renale bijwerkingen moet de beslissing om lithiumtherapie te staken daarom nooit overhaast worden genomen.

Omdat er grote individuele verschillen bestaan tussen patiënten met bipolaire stoornis in de respons op lithium en op andere stemmingsstabilisatoren, is het niet mogelijk een eenduidig antwoord te geven op de vraag of lithium gecontinueerd of gestopt moet worden bij nierschade. Wij raden daarom aan per patiënt een inschatting te maken van de voor- en nadelen van stoppen met lithium. Een dergelijk dilemma leent zich goed voor gedeelde besluitvorming (tabel 3). Hierin zouden alle betrokkenen (nefroloog, psychiater, patiënt) een stem moeten hebben.

algemene voor- en nadelen	
continueren	stoppen
voordelen	voordelen
– preventie van nieuwe stemmingsepisoden bij gebleken lithiumrespons – verminderd risico op suïcide, onafhankelijk van optreden van stemmingsepisoden – mogelijke neuroprotectieve effecten	– mogelijke verbetering van nierfunctie of vertraging van achteruitgang van nierfunctie, met name als lithium in vroeg stadium van nierinsufficiëntie gestopt wordt – mogelijk herstel van lithium-geïnduceerde diabetes insipidus, met name als lithium in vroeg stadium gestopt wordt
nadelen	nadelen
– langzaam progressieve achteruitgang van nierfunctie, mogelijk leidend tot eindstadium-nierfalen – chronische nierinsufficiëntie is risicofactor voor cardiovasculaire ziekte – hoger risico op acute lithiumintoxicatie	– 17x hoger risico op terugval van affectieve stoornis – patiënten met bipolaire stoornis hebben 3x hoger risico op terugval dan patiënten met andere affectieve stoornis – 20x hoger risico op suïcide – mogelijk geen verlaagd suïciderisico bij gebruik van andere stemmingsstabilisatoren† – mogelijk ook (renale) bijwerkingen bij gebruik van andere stemmingsstabilisatoren†
belangrijke patiëntgebonden factoren voor besluitvorming	
– psychiatrische indicatie voor lithiumbehandeling – leeftijd van patiënt – huidige snelheid van nierfunctiedaling – verwachte complicaties van nierfunctiestoornis – leeftijd waarop terminaal nierfalen verwacht wordt – mogelijke andere verklaringen voor nierinsufficiëntie dan chronisch lithiumgebruik – voorgaande respons op en effectiviteit van lithium (en eventueel van andere stemmingsstabilisatoren†) – comorbiditeit en risico op bijwerkingen bij andere stemmingsstabilisatoren† – eventuele familiale respons op lithium en andere stemmingsstabilisatoren† – ernst van voorgaande stemmingsepisoden – risico op suïciditeit bij terugval – persoonlijke overwegingen van patiënt ten opzichte van eventuele dialyse, psychische stabiliteit, kwaliteit van leven	
* Aangepast van Gupta et al. ³⁵	
† Alternatieve stemmingsstabilisatoren zijn onder andere valproïnezuur, quetiapine, olanzapine en lamotrigine. ¹	

TABEL 3
Lithium stoppen of continueren

*Belangrijke factoren bij afweging om lithium te continueren of te stoppen bij patiënten met nierschade**

De nefroloog kan alternatieve oorzaken uitsluiten en voorlichting geven over toekomstscenario's bij het continueren of stoppen met lithium en over mogelijke complicaties van een nierfunctiestoornis. De psychiater kan het suïcide- en het terugvalrisico bij staken van lithium bespreken, naast mogelijke alternatieven voor lithium. Daarnaast is het van belang om meerdere patiëntgebonden factoren mee te wegen bij deze beslissing, waaronder de snelheid van de nierfunctiedaling, de ernst van voorgaande stemmingsepisoden en de leeftijd van patiënt (zie tabel 3).

Ten slotte spelen de persoonlijke overwegingen van de patiënt een grote rol. Waar de ene patiënt per se een stabiele psychische toestand verkiest boven een risico op nierfalen, wil de andere wellicht koste wat kost de noodzaak tot nierfunctievervangende behandeling voorkomen. Op basis van dergelijke gedeelde besluitvorming kan bij sommige patiënten, ondanks renale complicaties,

voortzetting van de lithiumbehandeling een keuze zijn.

Toekomstig onderzoek

Het is op dit moment niet goed te voorspellen welke patiënten die lithium gebruiken op de langere termijn renale bijwerkingen zullen krijgen. Bovendien is het methodologisch lastig het onafhankelijke effect van lithium te analyseren.⁴⁰ Potentiële determinanten zijn het individuele bipolaire ziekteprofiel, de familiale belasting of genetische factoren. Er is een prospectieve cohortstudie nodig die patiënten met een bipolaire stoornis en lithiumgebruik vergelijkt met lithium-naïeve patiënten met een bipolaire stoornis en met gezonde controlepersonen. Bovendien is meer onderzoek nodig naar het effect van al dan niet medicamenteuze interventies op het beloop van de nierfunctie, zoals een lagere dosis lithium,⁴¹ amiloride of thiazidediuretica.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D2683
- GGZ inGeest, Amsterdam: A.J.M. Beunders, MSc, aios en junior onderzoeker; dr. A. Dols, psychiater en senior onderzoeker. Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, afd. Kinder- en Jeugdpsychiatrie/psychologie, Rotterdam: prof.dr. M.H.J. Hillegers, psychiater. Altrecht, Utrecht: dr. E.J. Regeer, psychiater en senior onderzoeker. VUmc, afd. Nefrologie, Amsterdam: dr. M.G. Vervloet, internist-nefroloog. UMC Utrecht, afd. Interne Geneeskunde en afd. Nefrologie, Utrecht: prof.dr. C.A.J.M. Gaillard, internist-nefroloog.
- Contact: A.J.M. Beunders (alexandra.beunders@ggzingeest.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: ICMJE-formulieren zijn online beschikbaar bij dit artikel.
- Voor meer informatie over de zorg rond bijwerkingen door lithium, zie de ggz-standaard 'Generieke module Bijwerkingen' (www.ggzstandaarden.nl/generieke-modules/bijwerkingen/zorg-rondom-bijwerkingen-door-lithium).
- Prof.dr. Ralph W. Kupka, hoogleraar bipolaire stoornissen, en drs. Joan Doornebal, internist-nefroloog, gaven nuttig commentaar en advies tijdens de totstandkoming van de tekst en aanbevelingen in dit artikel.
- Aanvaard op 4 april 2018
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2018;162:D2683

Literatuur

1. Multidisciplinaire richtlijn Bipolaire stoornissen (derde revisie). Utrecht: De Tijdstroom; 2015.
2. [Multidisciplinaire richtlijn Depressie \(derde revisie\)](#). Utrecht: Trimbos-instituut; 2013.
3. Ostacher MJ, Nierenberg AA, Iosifescu DV, et al; STEP-BD Family Experience Collaborative Study Group. Correlates of subjective and objective burdens among caregivers of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;118:49-56. [Medline doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01201.x](#)
4. Zivanovic O. Lithium: A classic drug-Frequently discussed, but, sadly, seldom prescribed! *Aust N Z J Psychiatry*. 2017;51:886-96. [Medline doi:10.1177/0004867417695889](#)
5. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:721-8. [Medline doi:10.1016/S0140-6736\(11\)61516-X](#)
6. [Richtlijn Renale bijwerkingen van chronisch lithiumgebruik](#). Utrecht: Nederlandse Federatie voor Nefrologie; 2013.
7. Malhi GS, Gershon S, Outhred T. Lithiummeter: Version 2.0. *Bipolar Disord*. 2016;18:631-41. [Medline doi:10.1111/bdi.12455](#)
8. Rej S, Beaulieu S, Segal M, et al. Lithium dosing and serum concentrations across the age spectrum: from early adulthood to the tenth decade of life. *Drugs Aging*. 2014;31:911-6. [Medline doi:10.1007/s40266-014-0221-1](#)
9. Grünfeld JP, Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5:270-6. [Medline doi:10.1038/nrneph.2009.43](#)
10. Dols A, Sienaert P, van Gerven H, et al. The prevalence and management of side effects of lithium and anticonvulsants as mood stabilizers in bipolar disorder from a clinical perspective: a review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013;28:287-96. [Medline doi:10.1097/YIC.0b013e32836435e2](#)
11. Botton R, Gaviria M, Batlle DC. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis*. 1987;10:329-45. [Medline doi:10.1016/S0272-6386\(87\)80098-7](#)
12. Rej S, Segal M, Low NCP, et al. The McGill Geriatric Lithium-Induced Diabetes Insipidus Clinical Study (McGLIDICS). *Can J Psychiatry*. 2014;59:327-34. [Medline doi:10.1177/070674371405900606](#)
13. Azab AN, Shnaider A, Osher Y, Wang D, Bersudsky Y, Belmaker RH. Lithium nephrotoxicity. *Int J Bipolar Disord*. 2015;3:28. [Medline doi:10.1186/s40345-015-0028-y](#)
14. Carter L, Zolezzi M, Lewczyk A. An updated review of the optimal lithium dosage regimen for renal protection. *Can J Psychiatry*. 2013;58:595-600. [Medline doi:10.1177/070674371305801009](#)
15. Kortenoeven ML, Li Y, Shaw S, et al. Amiloride blocks lithium entry through the sodium channel thereby attenuating the resultant nephrogenic diabetes insipidus. *Kidney Int*. 2009;76:44-53. [Medline doi:10.1038/ki.2009.91](#)
16. Bedford JJ, Weggery S, Ellis G, et al. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: renal effects of amiloride. *Clin J Am Soc*

- Nephrol. 2008;3:1324-31. [Medline doi:10.2215/CJN.01640408](#)
17. Gupta S, Khastgir U. Drug information update. Lithium and chronic kidney disease: debates and dilemmas. BJPsych Bull. 2017;41:216-20. [Medline doi:10.1192/pb.bp.116.054031](#)
 18. Paul R, Minay J, Cardwell C, Fogarty D, Kelly C. Meta-analysis of the effects of lithium usage on serum creatinine levels. J Psychopharmacol. 2010;24:1425-31. [Medline doi:10.1177/0269881109104930](#)
 19. Tondo L, Abramowicz M, Alda M, et al. Long-term lithium treatment in bipolar disorder: effects on glomerular filtration rate and other metabolic parameters. Int J Bipolar Disord. 2017;5:27. [Medline doi:10.1186/s40345-017-0096-2](#)
 20. Close H, Reilly J, Mason JM, et al. Renal failure in lithium-treated bipolar disorder: a retrospective cohort study. PLOS ONE. 2014;9:e90169. [Medline doi:10.1371/journal.pone.0090169](#)
 21. Bocchetta A, Ardaur R, Fanni T, et al. Renal function during long-term lithium treatment: a cross-sectional and longitudinal study. BMC Med. 2015;13:12. [Medline doi:10.1186/s12916-014-0249-4](#)
 22. Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambham N, Valeri AM, Hines WH, D'Agati VD. Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2000;11:1439-48. [Medline](#).
 23. Karaosmanoglu AD, Butros SR, Arellano R. Imaging findings of renal toxicity in patients on chronic lithium therapy. Diagn Interv Radiol. 2013;19:299-303. [Medline](#).
 24. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. Int J Bipolar Disord. 2016;4:27. [Medline doi:10.1186/s40345-016-0068-y](#)
 25. Aiff H, Attman P-O, Aurell M, et al. Effects of 10 to 30 years of lithium treatment on kidney function. J Psychopharmacol. 2015;29:608-14. [Medline doi:10.1177/0269881115573808](#)
 26. Kessing LV, Gerds TA, Feldt-Rasmussen B, Andersen PK, Licht RW. Use of lithium and anticonvulsants and the rate of chronic kidney disease: a nationwide population-based study. JAMA Psychiatry. 2015;72:1182-91. [Medline doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.1834](#)
 27. Tsermpini EE, Zhang Y, Niola P, et al. Pharmacogenetics of lithium effects on glomerular function in bipolar disorder patients under chronic lithium treatment: a pilot study. Neurosci Lett. 2017;638:1-4. [Medline doi:10.1016/j.neulet.2016.12.001](#)
 28. Kirkham E, Skinner J, Anderson T, Bazire S, Twigg MJ, Desborough JA. One lithium level >1.0 mmol/L causes an acute decline in eGFR: findings from a retrospective analysis of a monitoring database. BMJ Open. 2014;4:e006020. [Medline doi:10.1136/bmjopen-2014-006020](#)
 29. Kalita-De Croft P, Bedford JJ, Leader JP, Walker RJ. Amiloride modifies the progression of lithium-induced renal interstitial fibrosis. Nephrology (Carlton). 2018;23:20-30. [Medline doi:10.1111/nep.12929](#)
 30. Bendz H, Schön S, Attman P-O, Aurell M. Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. Kidney Int. 2010;77:219-24. [Medline doi:10.1038/ki.2009.433](#)
 31. Rej S, Abitbol R, Looper K, Segal M. Chronic renal failure in lithium-using geriatric patients: effects of lithium continuation versus discontinuation a 60-month retrospective study. Int J Geriatr Psychiatry. 2013;28:450-3. [Medline doi:10.1002/gps.3841](#)
 32. Presne C, Fakhouri F, Noël LH, et al. Lithium-induced nephropathy: Rate of progression and prognostic factors. Kidney Int. 2003;64:585-92. [Medline doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00096.x](#)
 33. Werneke U, Ott M, Renberg ES, Taylor D, Stegmayr B. A decision analysis of long-term lithium treatment and the risk of renal failure. Acta Psychiatr Scand. 2012;126:186-97. [Medline doi:10.1111/j.1600-0447.2012.01847.x](#)
 34. Kessing LV, Feldt-Rasmussen B, Andersen PK, Gerds TA, Licht RW. Continuation of lithium after a diagnosis of chronic kidney disease. Acta Psychiatr Scand. 2017;136:615-22. [Medline doi:10.1111/acps.12820](#)
 35. Gupta S, Kripalani M, Khastgir U, Reilly J. Management of the renal adverse effects of lithium. Adv Psychiatr Treat. 2013;19:457-66.
 36. [Multidisciplinaire richtlijn Chronische nierschade](#). Utrecht: Nederlandse Internisten Vereniging en Nederlands Huisartsen Genootschap; 2018.
 37. Biel MG, Peselow E, Mulcare L, Case BG, Fieve R. Continuation versus discontinuation of lithium in recurrent bipolar illness: a naturalistic study. Bipolar Disord. 2007;9:435-42. [Medline doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00389.x](#)
 38. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Effects of lithium treatment and its discontinuation on suicidal behavior in bipolar manic-depressive disorders. J Clin Psychiatry. 1999;60(Suppl 2):77-84, discussion 111-6. [Medline](#).
 39. Hayes JF, Marston L, Walters K, Geddes JR, King M, Osborn DP. Adverse renal, endocrine, hepatic, and metabolic events during maintenance mood stabilizer treatment for bipolar disorder: a population-based cohort study. PLOS Med. 2016;13:e1002058. [Medline doi:10.1371/journal.pmed.1002058](#)
 40. Nielsen RE, Kessing LV, Nolen WA, Licht RW. Lithium and renal impairment: a review on a still hot topic. Pharmacopsychiatry. 18

januari 2018 (epub). [Medline](#)

41. Gong R, Wang P, Dworkin L. What we need to know about the effect of lithium on the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;311:F1168-71. [Medline doi:10.1152/ajprenal.00145.2016](#)

Kernpunten

- Belangrijke renale bijwerkingen van chronisch lithiumgebruik zijn nefrogene diabetes insipidus en chronische nierinsufficiëntie.
- Nefrogene diabetes insipidus is hinderlijk maar niet gevaarlijk mits iemand een adequate dorstprikkel heeft en de waterinname voldoende gegarandeerd is.
- Chronisch lithiumgebruik leidt zelden tot terminaal nierfalen.
- De belangrijkste risicofactoren voor renale bijwerkingen van lithium zijn leeftijd, duur van het lithiumgebruik en hoog-therapeutische lithiumpiegels.
- Het is onduidelijk wat de voordelen zijn van het staken van lithium bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie.
- Op basis van gedeelde besluitvorming kan voortzetting van lithiumbehandeling, ondanks renale complicaties, een keuze zijn.
- Bij lithium-geïnduceerde chronische nierinsufficiëntie moet aandacht besteed worden aan cardiovasculair risicomanagement volgens de multidisciplinaire richtlijn 'Chronische nierschade'.

Uitleg

eGFR

'Estimated glomerular filtration rate': glomerulaire filtratiesnelheid geschat op basis van de kreatininebloedwaarde en een van de daarvoor geschikte formules. Met nierfunctie bedoelen we meestal de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR); de referentiewaarde hiervoor is 100-120 ml/min per 1,73 m². De GFR wordt meestal geschat aan de hand van de 'Chronic kidney disease epidemiology collaboration'(CKD-EPI)-formule. Bij fysiologische veroudering neemt de GFR jaarlijks geleidelijk af met ongeveer 0,5 ml/min per 1,73 m². Nierziekten gaan niet altijd gepaard met een verminderde eGFR.

Polyurie

Urineproductie > 3 liter in 24 uur. Als de ochtendurine-osmolaliteit lager is dan de plasma-osmolaliteit bij een hoog-normale plasmanatriumwaarde (> 142 mmol/l), is dit een aanwijzing voor diabetes insipidus.

Dorstproef

Test voor het bepalen van het concentrerende vermogen van de nieren. De patiënt moet hiervoor gedurende maximaal 36 uur dorsten (vast voedsel toegestaan) en zijn of haar urine wordt verzameld. Vervolgens worden de plasmanatriumwaarde, de plasma-osmolaliteit en het lichaamsgewicht bepaald. Normaliter stijgt de urine-osmolaliteit dan tot > 850 mOsmol/kg. Als het lichaamsgewicht > 5% daalt of de natriumwaarde stijgt tot > 146 mmol/l, wordt de test voortijdig beëindigd.

DDAVP-test

Test bij vermoeden van nefrogene diabetes insipidus; minder belastend alternatief voor de dorstproef. De patiënt moet in de avond en nacht vasten en eet 's ochtends een licht ontbijt. Bij aanvang van de dagopname worden bloed en urine afgenomen en wordt 40 µg desmopressine (DDAVP, vasopressineagonist) intranasaal toegediend. Na 2, 4 en 6 uur wordt de urine-osmolaliteit bepaald (referentiewaarde maximale urine-osmolaliteit: > 800 mOsmol/kg).

Chronische nierinsufficiëntie en CKD-stadium

In dit artikel gedefinieerd als eGFR < 60 ml/min per 1,73 m² gedurende meer dan 3 maanden, ofwel 'chronic kidney disease'(CKD)-stadium ≥ 3 volgens de classificatie van Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).

Terminaal nierfalen, terminale nierinsufficiëntie, eindstadiumnierfalen

Gedefinieerd als eGFR < 15 ml/min per 1,73 m². Nierfunctievervangende behandeling, zoals dialyse of niertransplantatie, kan noodzakelijk worden.